

Immediate- effect ibuprofen-containing m dicament and its use

Patent Number: ☐ US6066332

Publication date: 2000-05-23

Inventor(s): WUNDERLICH JENS-CHRISTIAN (DE); SCHICK URSULA (DE); SCHUSTER OTTO (DE); LUKAS HELMUT (DE)

Applicant(s):: ALFATEC PHARMA GMBH (DE); PAZ ARZNEIMITTELENTWICKLUNG (DE)

Requested Patent: ☐ DE4140179

Application Number: US19950244690 19951201

Priority Number (s): DE19914140179 19911205; WO1992DE01016 19921204

IPC Classification: A61K9/20 ; A61K9/48 ; A61K9/64

EC Classification: A61K9/51, A61K31/19

Equivalents: AU3080892, AU670048, CA2125281, ☐ EP0615441 (WO9310762), B1, ES2090712T, ☐ WO9310762

Abstract

PCT No. PCT/DE92/01016 Sec. 371 Date Dec. 1, 1995 Sec. 102(e) Date Dec. 1, 1995 PCT Filed Dec. 4, 1992 PCT Pub. No. WO93/10762 PCT Pub. Date Jun. 10, 1993A medicament for immediately treating painful, inflammatory and/or febrile diseases contains as active substance ibuprofen as a racemate, as a racemic mixture with its enantiomers, as a pseudoracemate (mixtures of equal parts of S- and R-ibuprofen) or as a mixture of different parts of S- and R-ibuprofen in a range between pure S- and pure R-ibuprofen in the form of a pharmaceutically applicable nanosol and satisfies all requirements of an immediate-effect pharmaceutical form. It can in addition be combined with a slow-release medicament that contains as active substance ibuprofen as a racemic compound, as a pseudoracemate (mixtures of equal parts of S- and R-ibuprofen) or as a mixture of different parts of S- and R-ibuprofen in a range between pure S- and pure R-ibuprofen, in the form of a pharmaceutically applicable, gelatine-based nanosol.

Data supplied from the esp@cenet database - I2



①9 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑩ **DE 41 40 179 A 1**

⑤1 Int. Cl. 5:
A 61 K 31/19

②1 Aktenzeichen: P 41 40 179.4
②2 Anmeldetag: 5. 12. 91
④3 Offenlegungstag: 9. 6. 93

DE 41 40 179 A 1

⑦1 Anmelder:

Alfatec-Pharma GmbH, 6900 Heidelberg, DE; PAZ
Arzneimittelentwicklungsgesellschaft mbH, 6230
Frankfurt, DE

⑦4 Vertreter:

Kuhnen, R., Dipl.-Ing.; Wacker, P., Dipl.-Ing.
Dipl.-Wirtsch.-Ing.; Fürniß, P., Dipl.-Chem.
Dr.rer.nat., Pat.-Anwälte; Hübner, H., Dipl.-Ing.,
Rechtsanw.; Röß, W., Dipl.-Ing.Univ.; Kaiser, J.,
Dipl.-Chem.Univ.Dr.rer.nat.; Brandl, F., Dipl.-Phys.,
Pat.-Anwälte, 8050 Freising

⑦2 Erfinder:

Wunderlich, Jens-Christian, 6900 Heidelberg, DE;
Lukas, Helmut, Dr., 6078 Neu-Isenburg, DE;
Schuster, Otto, Dr., 6232 Bad Soden, DE; Schick,
Ursula, 6908 Wiesloch, DE

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

⑤4 Akutform für ein Ibuprofen enthaltendes Arzneimittel und seine Herstellung

⑤7 Ein Arzneimittel zur akuten Behandlung von schmerzhaften und/oder entzündlichen, sowie fieberhaften Erkrankungen, das Ibuprofen entweder als Racemat, als racemische Mischung mit seinen Enantiomeren, als Pseudoracemat (Mischungen von gleichen Teilen S- und R-Ibuprofen) oder als Mischung unterschiedlicher Anteile von S- und R-Ibuprofen im Bereich zwischen reinem S- und reinem R-Ibuprofen als Wirksubstanz in Form eines pharmazeutisch applizierbaren Nanosols enthält, erfüllt alle Anforderungen an eine schnell anflutende Akutform und kann darüber hinaus mit einem Arzneimittel, das eine Retardformulierung für Ibuprofen entweder als racemische Verbindung, als Pseudoracemat (Mischungen von gleichen Teilen S- und R-Ibuprofen) oder als Mischung unterschiedlicher Anteile von S- und R-Ibuprofen im Bereich zwischen reinem S- und reinem R-Ibuprofen als Wirksubstanz in Form eines pharmazeutisch applizierbaren Nanosols auf Gelatinebasis enthält, kombiniert werden.

DE 41 40 179 A 1

Beschreibung

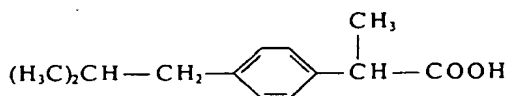
Die Erfindung betrifft ein Arzneimittel zur Behandlung von schmerzhaften und/oder entzündlichen, sowie fieberhaften Erkrankungen das Ibuprofen neben üblichen pharmazeutischen Trägern und Hilfsstoffen enthält, das dadurch gekennzeichnet ist, daß das Ibuprofen als Akutform in Form eines pharmazeutisch applizierbaren Nanosols vorliegt.

Die Erfindung betrifft weiterhin ein solches Arzneimittel, das Ibuprofen als Akutform enthält. Schließlich betrifft die Erfindung die Verwendung eines pharmazeutisch applizierbaren Nanosols von Ibuprofen zur Herstellung von Arzneimitteln mit akuter analgetischer und/oder antirheumatischer Wirkung.

Zu den unterschiedlichen Krankheitsbildern des rheumatischen Formenkreises zählt man unter anderem Erkrankungen wie rheumatoide Arthritis, Osteoarthritis und Polymyalgia rheumatica. Die symptomatische Therapie mit nichtsteroidalen Antirheumatika bewirkt dabei in erster Linie die Beseitigung von Schmerzen und weiterhin die Hemmung entzündlicher Prozesse der betroffenen Gelenke. Die dritte Wirkkomponente betrifft die Antiphlogese, womit eine Verbesserung der Beweglichkeit, sowie das Aufhalten des progredienten Krankheitsverlaufs einhergeht.

Zur Gruppe der nichtsteroidalen Antirheumatika gehören eine Vielzahl verschiedener Substanzklassen, denen überwiegend der Säurecharakter der einzelnen Wirkstoffe gemeinsam ist.

Ibuprofen (2-(4-Isobutylphenyl)propionsäure $C_{13}H_{18}O_2$) der folgenden Struktur



ist ein bekanntes Schmerz- und Rheumamittel aus der Gruppe der 2-Arylpropionsäuren. Normalerweise fällt Ibuprofen bei der chemischen Synthese als Racemat an. Es ist bekannt, daß das Racemat beträchtliche unerwünschte Nebenwirkungen aufweist. Die pharmakologische Forschung der letzten Jahre belegt, daß der Einsatz der enantiomerenreinen Ibuprofene große Vorteile hinsichtlich der Reduzierung unerwünschter Wirkungen sowie eine Senkung der Dosis mit sich bringt. Die neuentwickelte großtechnische Herstellung von reinen Enantiomeren ermöglicht für diese Stoffe nun nicht nur einen umfassenden Einsatz in der Therapie, sondern auch neue Möglichkeiten der Kombination der Enantiomeren untereinander. Als moderne Schmerz und Rheumamittel gewinnen die enantiomerenreinen Wirkstoffe zunehmend an Bedeutung. Führende Pharmakologen stellen die Forderung, von racemischen Stoffgemischen nur das Eutomer, d. h. das Enantiomer mit der erwünschten Wirkung einzusetzen und das Distomer mit unerwünschter Wirkung zu entfernen. Im Falle von Ibuprofen lassen sich beiden Enantiomeren bestimmte Wirkungen zuschreiben: S-Ibuprofen weist in erster Linie periphere Wirkung auf, während das Enantiomere R-Ibuprofen offensichtlich zentrale Wirksamkeit besitzt.

Ein weiterer interessanter Effekt gilt für den Einsatz von Pseudoracematen von Ibuprofen:

Von dem strukturverwandten 2-Arylpropionsäurederivat Flurbiprofen ist bekannt, daß sich eine künstliche Mischung (Pseudoracemat, gemischt aus je 50% des S- und des R-Enantiomeren) bezüglich ihrer Auflösungs- geschwindigkeit (Freisetzung) in wäßrigem Milieu anders verhält, als das aus je 50% S- und R-Enantiomeren bestehende, bei der üblichen Synthese anfallende racemische Flurbiprofen. Tatsächlich ist die Auflösungs- geschwindigkeit des Pseudoracemats wesentlich höher als die des Racemats.

Röntgendiffraktometrische Untersuchungen haben für Ibuprofen ergeben, daß die reinen Enantiomere jeweils in anderen Kristallgittern als das Racemat auskristallisieren. Weiterhin lassen sich stärkere Unterschiede im Schmelzpunkt (Racemat: 75–77,5°C, S-Ibuprofen: 51–52°C), in der Löslichkeit (Racemat: 4,8 mg in 100 ml Wasser bei 37°C, im Gegensatz dazu unter gleichen Bedingungen S-Ibuprofen 11,8 mg), sowie in der Lösungs- geschwindigkeit zwischen dem Racemat, den einzelnen Enantiomeren und dem Pseudoracemat feststellen, so daß der oben beschriebene Effekt bei Ibuprofen noch stärker als bei Flurbiprofen ausgeprägt ist. Als Folge davon zeigen Untersuchungen, daß nach Applikation des Pseudoracemats wesentlich höhere Blutspiegel erreicht wurden, als nach Gabe des Racemats.

Trotz aller Bemühungen ist es jedoch noch nicht gelungen, eine galenische Formulierung für Ibuprofen zu entwickeln, die alle Anforderungen an eine schnell anflutende Akutform erfüllt.

Ibuprofen, seine Enantiomere, das Pseudoracemat und Mischungen der Enantiomeren in unterschiedlichen Anteilen gehören mit der oben beschriebenen Löslichkeit zu den schwerlöslichen Stoffen. Es ist nach den allgemeinen Resorptionstheorien bekannt, daß Wirkstoffe im Körper nur in gelöster und undissoziierter Form resorbiert werden. Für die galenische Formulierung zu einer Arzneiform muß daher dieses Faktum berücksichtigt werden, denn aus der Schwerlöslichkeit resultiert eine problematische Bioverfügbarkeit.

Eine gängige Methode, dieses Problem zu überwinden, stellt die Mikronisierung von Wirkstoffen dar. Hierbei versucht man gemäß der Noyes-Whitney-Gleichung, die Partikelgröße zu verringern, was eine Vergrößerung der effektiven Wirkstoffoberfläche A bewirkt. Dadurch wird die Bioverfügbarkeit verbessert. So ist es auch für schwerlösliche Analgetika/Antirheumatika üblich, mikronisierte Pulver einzusetzen.

Die Technik der Mikronisierung ist energie- und kostenaufwendig und es treten Probleme mit den sehr feinen Stäuben auf, wie z. B. die Gefahr einer Staubexplosion und die Gefahr der Staubinhalation durch das Personal, was umfangreiche Schutzmaßnahmen erfordert. Das Pulver selbst ist aufgrund elektrostatischer Aufladung bezüglich der Fließeigenschaften schwierig zu verarbeiten und ist meist schlecht benetzbar (Aerophilie). Infolge der hohen Produktionskosten liegen die Preise für mikronisiertes Pulver wesentlich höher als für herkömmliche Pulver, zumal bei der Verarbeitung der reinen Enantiomere des Ibuprofens aufgrund ihrer niedrigen Schmelz-

punkte von 51—52°C unter Kühlung mikronisiert werden muß.

Um jedoch im Dünndarm, wo Ibuprofen bevorzugt resorbiert wird, eine ausreichende Lösungsgeschwindigkeit zu gewährleisten, stellt die Mikronisation bis jetzt eine üblicherweise angewandte Methode dar.

Es hat sich gezeigt, daß die Minimierung der gastrointestinalen Nebenwirkungen nur durch den Einsatz von enantiomerreinen Wirkstoffen allein noch nicht zufriedenstellend ist, denn neben der Schwerlöslichkeit besitzt Ibuprofen, sowohl das Racemat als auch die reinen Enantiomere oder Mischungen davon, als Wirkstoffsäure eine weitere nachteilige Eigenschaft: Gelöste oder solubilisierbare Anteile können im sauren Magen-Milieu rekristallisieren. Solche Kristalle können unter Umständen Magenirritationen hervorrufen. Darüber hinaus muß man annehmen, daß ein rekristallisierter Anteil für die Resorption nicht mehr zur Verfügung steht, da bei pH 1 im Magensaft das Lösungsgleichgewicht der Wirkstoffsäure zum größten Teil auf der Seite des ungelösten Stoffes liegt.

Aus diesem Grunde werden Ibuprofen-Tabletten üblicherweise magensaftresistent überzogen. Abgesehen von dem technologischen Aufwand dieser Überzugsverfahren muß die verschlechterte Qualität der gängigen Überzüge nach Lagerung beachtet werden.

Dies bedeutet für Ibuprofen, daß die oben beschriebenen Rekristallisationsprozesse bei unzureichenden magensaftresistenten Überzügen einsetzen und man mit einer erheblichen Einschränkung der Wirksamkeit und den beschriebenen Nebenwirkungen rechnen muß.

Die in den letzten Jahren neu gewonnenen Erkenntnisse über Magenphysiologie und Magenmotorik belegen, daß monolithische Arzneiformen, wie nicht zerfallende magensaftresistent überzogene Tabletten und Dragees, eine längere Verweildauer im Magen in Abhängigkeit von seinem Füllungsgrad aufweisen als Partikel mit einer Größe unterhalb 2 mm. Es wird verständlich, daß solche grobe Formlinge dann im Magen verbleiben, wobei Magenverweildauern von bis zu 10 Stunden auftreten können. Der Beginn des therapeutischen Effektes ist aufgrund dieser Tatsache nahezu nicht vorherbestimmbar und eine solche Arzneiform muß galenisch als nicht mehr zeitgemäß betrachtet werden. Da sie bereits "slow release" aufgrund langer Magenverweildauern zeigen, darf man definitionsgemäß solche Formulierungen eigentlich nicht mehr als Akutform bezeichnen.

Das Problem der Schwerlöslichkeit von Ibuprofen wird im Stand der Technik weiterhin dadurch gelöst, daß man es in ein gut wasserlösliches Salz überführt. Racemisches Ibuprofen wird beispielsweise als wasserlösliches Lysin Salz angeboten, was im Vergleich zur freien Wirkstoffsäure einen schnelleren und signifikant höheren Blutspiegelmaximalwert c_{max} bewirken soll. Handelsübliche Ibuprofen-Lysinat enthaltende Tabletten sind nicht magensaftresistent überzogen, so daß das Auskristallisieren des Wirkstoffes im sauren Magen-Milieu mit allen oben genannten Nachteilen nicht verhindert werden kann. Daher ist auch keine schnellere Anflutung des Wirkstoffes in der Biophase unterhalb einer Stunde zu erwarten.

Ibuprofen wird erst im oberen Dünndarm resorbiert, was einen späten Wirkeintritt zur Folge hat. Bei einem Schmerzmittel ist jedoch eine schnelle Wirkung erwünscht. Im Falle von racemischem Ibuprofen besagt beispielsweise der pharmakokinetische Parameter t_{max} von 1—2 Stunden, daß nach dieser Zeit das Blutspiegelmaximum erreicht ist. Es liegen Studien vor, wo bei zwei von 8 untersuchten Probanden therapeutische Konzentrationen erst nach mehr als 4 Stunden erreicht werden. In Kenntnis dieser Fakten wird es leicht verständlich, daß ein unter Schmerzen leidender Patient noch vor dem Wirkeintritt der ersten Dosis eine zweite oder dritte Dosis einnimmt, weil der gewünschte analgetische Effekt vermeintlich ausbleibt. So setzt sich der Patient der Gefahr einer Überdosierung aus.

Betrachtet man zu diesem Faktor noch die Problematik der langen Magenverweildauer von magensaftresistent überzogenen Tabletten, so kann für t_{max} im Falle des Ibuprofens ein noch größerer Wert resultieren und der Patient wird noch eher zu einer Mehrfacheinnahme verleitet. Diese Problematik tritt verstärkt bei gefülltem Magen auf, wodurch sich die Magenverweildauer zusätzlich verlängern kann.

Daher kann der relativ schnelle Wirkeintritt einer galenisch gut formulierten Acetylsalicylsäuretablette hinsichtlich der pharmakokinetischen Parameter t_{max} und c_{max} bei Ibuprofen mit klassischer Galenik nicht erwartet werden.

Der vorliegenden Erfindung liegt daher die Aufgabe zugrunde, ein Arzneimittel sowie ein Verfahren zu seiner Herstellung für die schnelle Freisetzung und Anflutung von Ibuprofen zu entwickeln, die die oben zum Stand der Technik genannten Nachteile weitgehend vermeiden.

Diese Aufgabe wird erfindungsgemäß durch ein Arzneimittel, das Ibuprofen neben üblichen pharmazeutischen Trägern und Hilfsstoffen enthält, gemäß Patentanspruch 1 gelöst. Diese Aufgabe wird weiterhin durch die Verwendung eines pharmazeutisch applizierbaren Nanosols von Ibuprofen gemäß Patentanspruch 20 bis 22 gelöst.

Bevorzugte Ausführungsformen der Erfindung werden in den Unteransprüchen genannt und beansprucht. Im Rahmen der vorliegenden Erfindung werden darüber hinaus völlig neuartige Kombinationen von Akut- und Retardformen möglich. Übliche Einzeldosierungen für das Ibuprofen-Racemat liegen bei 200mg bis 800mg, im Falle des S-Ibuprofens sind 50 mg bis 400mg üblich. Ibuprofen liegt im Rahmen der vorliegenden Erfindung entweder als Racemat, als racemisches Gemisch mit seinen Enantiomeren, als Pseudoracemat (Mischung von gleichen Anteilen S- und R-Ibuprofen) oder in Mischung unterschiedlicher Anteile von S- und R-Ibuprofen im Bereich zwischen reinem S- und reinem R-Ibuprofen vor.

In der "Pharmazeutisch applizierbares Nanosol und Verfahren zu seiner Herstellung" betitelten Patentanmeldung (11 AL2703) der ALFATEC-Pharma GmbH vom selben Anmeldetag wird ein pharmazeutisch applizierbares Nanosol, d.h. ein kolloiddisperses System, von in Wasser schwer löslichen organischen Verbindungen, insbesondere Arzneistoffen, mit Gelatine beschrieben.

In dieser genannten Patentanmeldung werden Nanosole und Verfahren zu ihrer Herstellung beschrieben, die es ermöglichen, kolloid-disperse Lösungen von in Wasser schwerlöslichen Wirkstoffen durch Gelatine, Kollagenhydrolysate oder ihre Derivate zu stabilisieren, wenn man den isoelektrischen Punkt (= Ladungsausgleich)

zwischen Gelatine und den gefällten, auf der Oberfläche geladenen Wirkstoffpartikeln zumindest angenähert einstellt. Dabei bringt man das System Wirkstoffpartikel/Gelatine dadurch zum Ladungsausgleich, daß die Oberflächenladung der Partikel durch entsprechende Gegenladung der Gelatinemoleküle kompensiert wird. Erreicht wird dies durch Einstellung einer bestimmten Ladung auf den Gelatinemolekülen, die in Abhängigkeit zu ihrem isoelektrischen Punkt und dem pH-Wert der Lösung steht. Durch eine solche Stabilisierung liegen die Partikel nahezu monodispers vor und sind am Wachstum gehindert.

Weitere Patentanmeldungen der Alfatec-Pharma GmbH, gegebenenfalls auch der PAZ Arzneimittelentwicklungsgesellschaft mbH, von demselben Tage betreffen die Retardform von S- und R-Ibuprofen (11 AL2707), die Akutform von S- und R- Flurbiprofen (11 AL2708) und die Retardform von S- und R-Flurbiprofen (11 AL2709).

Der gesamte Inhalt der genannten Patentanmeldungen wie auch der Zusatzanmeldung mit dem Titel "Ein 2-Arylpropionsäurederivat in Nanosolform enthaltendes Arzneimittel und seine Herstellung" (11 AL2704) vom selben Anmeldungstag wird auch zum Gegenstand der vorliegenden Patentanmeldung gemacht.

Die Vorteile dieses neuartigen Produktes liegen auf der Hand. Durch eine kontrollierte Resorption der Wirkstoffe bereits im Magen kann die aufgrund ihrer Schwerlöslichkeit bisher als problematisch eingestufte Anflutungsgeschwindigkeit und Bioverfügbarkeit von Ibuprofen überraschenderweise erheblich verbessert werden.

Die erfindungsgemäß eingesetzten Nanosole zeichnen sich durch hohe Stabilitäten, insbesondere im sauren Bereich aus, ohne zu flocken oder auszukristallisieren. Das bedeutet, daß das Nanosol ausreichend lang während der Magenverweilzeit und unabhängig von auftretenden pH-Schwankungen, z. B. durch Nahrungseinfluß, der Magenmucosa für die Resorption zur Verfügung steht.

Bei pH-Werten unterhalb von 2 kann die Stabilität des Nanosols durch Auswahl einer auf diesen pH-Bereich abgestimmten Gelatinesorte noch verbessert werden (Beispiel 2).

Die Teilchen der Nanosole liegen nach ihrer Herstellung, nach Resuspendierung des getrockneten Pulvers und nach Resuspendierung aus einer Arzneiform in Teilchengrößen von 10 bis 800 nm, bevorzugt unterhalb 400 nm, und darüber hinaus nahezu monodispers vor. Weiterhin ist das Nanosol im resuspendierten Zustand als Nanodispersion im Magen gut verteilt, was optimale Voraussetzungen für die Resorption schafft. Da die Nanopartikel stabilisiert vorliegen, können sie erstaunlicherweise als solche resorbiert werden, ohne daß sie vorher aufgelöst werden müssen. Damit entfällt ein zeitlich vorgelagertes Lösungsgleichgewicht wie bei mikronisierten Pulvern oder wasserlöslichen Salzen in jedem Falle. Sie verhalten sich demnach biopharmazeutisch gesehen wie eine echte Lösung, ohne aber eine solche zu sein.

Somit wird erstmals durch die vorliegende Erfindung eine kontrollierte Resorption im Gastrointestinaltrakt bereits während der Magenverweilzeit möglich. Die Resorption ist nicht mehr auf den Dünndarmbereich beschränkt und es wird eine schnelle Anflutung für Ibuprofen ermöglicht.

Damit ist es überraschend möglich, gegenüber dem Stand der Technik erstmals mit einer erfindungsgemäß hergestellten Tablette (Fig. 1 und Fig. 2) einen t_{max} -Wert unterhalb von 2 h, insbesondere unterhalb von 1 h zu erreichen.

Zusätzlich läßt sich auch eine Erhöhung des Blutspiegelmaximalwertes c_{max} feststellen (siehe Fig. 2). Die Erhöhung von c_{max} kann daher unter Umständen eine Dosisreduktion bei gleicher Wirksamkeit zur Folge haben. Die schnelle Anflutung führt neben dem schnellen Wirkungseintritt zu einer früheren Elimination aus dem Plasma, so daß die systemische Belastung gegenüber herkömmlichen Arzneimitteln vorteilhaft verkürzt wird. Die Wirkdauer selbst wird dadurch praktisch nicht verkürzt, weil am Wirkort, insbesondere bei entzündlichen Prozessen, mit einer wesentlich längeren Verweildauer des Wirkstoffs gerechnet werden kann. Die Halbwertszeiten im Plasma betragen im Falle von Ibuprofen ca. 2 h. In der Synovialflüssigkeit wurden dagegen 10 h bis 12 h gefunden.

Wie in-vitro Versuche gezeigt haben, ist aufgrund der aufgeführten langen Stabilitäten der erfindungsgemäßen Nanosole die Gefahr der Rekristallisation im Magen auszuschließen.

Wegen der verschiedenen Wirkungsmechanismen für das S- und das R-Enantiomere (S-Ibuprofen weist in erster Linie periphere Wirkung auf, während das enantiomere R-Ibuprofen vor allem zentral wirkt) können Mischungen aus S- und R-Enantiomeren mit verschiedenen Anteilen der einzelnen Enantiomeren im Einzelfall bevorzugt sein.

Weiterhin kann die Akutform von Ibuprofen auch mit einer Retardformulierung für Ibuprofen kombiniert werden.

Als besondere Ausführungsform kann ein pulverförmiges oder granuliertes Akut-Nanosol mit einer Matrix-Tablette, wie sie in der Patentanmeldung mit dem Titel "Sol-gesteuerte Thermokolloidmatrix auf Gelatinebasis für perorale Retardformen" (11 AL2713) der ALFATEC-Pharma GmbH vom selben Tag beschrieben wird, z. B. in einer Hartgelatine kapsel kombiniert werden. Der Inhalt der genannten Anmeldung wird auch zum Inhalt der vorliegenden Patentanmeldung gemacht.

Eine solche Arzneiform setzt den Wirkstoff zunächst schnell frei und die Erhaltungsdosis (Matrix-Tablette) mit hoher Reproduzierbarkeit konstant nach einem Geschwindigkeitsgesetz nullter Ordnung.

Das getrocknete Nanosol kann zu Arzneiformen, beispielsweise zu einer Tablette, weiterverarbeitet und daraus resuspendiert werden. Somit wird ein magensaftresistenter Überzug zum Schutz vor "Inaktivierung" des Wirkstoffes durch den sauren Magen-pH überflüssig.

Die Gefahr einer Überdosierung durch Mehrfacheinnahme wird durch den schnellen Eintritt der Analgesie als Folge der Resorption im Magen ausgeschlossen. Alle genannten Nachteile und Gefahren des magensaftresistenten Überzugs entfallen. Somit dient die vorliegende Erfindung auch der Erhöhung der Patienten-Compliance. Dies alles stellt einen entscheidenden Beitrag zur geforderten Arzneimittelsicherheit dar.

Grundsätzlich läßt sich das erfindungsgemäße Produkt zu allen peroral zu applizierenden Arzneiformen verarbeiten, insbesondere kann es direkt als Pulver in Hartgelatine kapseln abgefüllt werden. Es eignet sich auch

hervorragend zur Direkttablettierung. Eine Verarbeitung zu einem Trinkgranulat, schnellauflösenden Pellets oder Trinktabletten ist für die Applikation als schnellanflutende Akutform von besonderem Interesse.

Prinzipiell eignen sich zur Herstellung der erfindungsgemäß verwendeten Nanosole alle in der genannten Anmeldung "Pharmazeutisch applizierbares Nanosol und Verfahren zu seiner Herstellung" (11 AL2703) der ALFATEC-Pharma GmbH genannten Vorgehensweisen und Verfahrensvarianten und die Herstellung von Gelatine (Beispiel I bis III). Im Falle der Akutform für Ibuprofen sei als bevorzugt geeignetes Verfahren für die Nanosol-Herstellung die Variante Nr. II und III genannt.

Gelatine ist ein aus kollagenhaltigem Material gewonnenes Skleroprotein, das je nach Herstellungsprozeß unterschiedliche Eigenschaften hat. Es existieren Molekulargewichtsbereiche von einigen Tausend D bis hin zu einigen Millionen D, die in ihrer Molekulargewichtszusammensetzung und in ihrem physikalisch-chemischen Verhalten höchst unterschiedlich sein können. Bei genauer Kenntnis dieser Zusammenhänge lassen sich neue pharmazeutische Anwendungen finden, die sich durch hohe Reproduzierbarkeit und einfache technologische Verarbeitung auszeichnen. Einzelheiten können aus den o.g. Anmeldungen entnommen werden. Bei besonders schonender Herstellungsweise kann man Gelatinesorten erhalten, die nur einen geringen Anteil an rechtsdrehenden Aminosäuren aufweisen und somit ähnlich aufgebaut sind wie das native Kollagenmolekül. Diese Gelatinen zeichnen sich zum Beispiel durch besonders gute Stabilisierungseigenschaften für Nanosole aus. Eine solche Gelatine ist erfindungsgemäß vorteilhaft geeignet. Je nach Aufarbeitung des Rohmaterials (saurer oder basischer Aufschluß) erhält man Gelatinen, deren isoelektrische Punkte ganz unterschiedlich sind. Durch spezielle Herstellungstechniken können isoelektrische Punkte gezielt hergestellt werden, wobei die Molekulargewichtsverteilung auf den Anwendungsfall abgestimmt sein kann.

Im Falle von S-Ibuprofen, insbesondere bei höherer Dosierung sind bevorzugt Gelatinesorten geeignet, die einen Anteil an rechtsdrehenden Aminosäuren unterhalb von 20% aufweisen und deren Maximum der Molekulargewichtsverteilung unterhalb 10^5 D liegt. Zur Tablettenherstellung, wie sie üblicherweise bei Schmerzmitteln im Vordergrund steht, eignen sich bevorzugt Gelatinesorten mit Bloomwerten von 0–50. Bei den genannten Gelatinen kann vorteilhafterweise ein Gewichtsverhältnis Gelatine zu Wirkstoff von 0,5:1 bis 3:1 eingehalten werden.

Für die erfindungsgemäß verwendeten Nanosole eignen sich auch handelsübliche Gelatinen, fraktionierte Gelatine, Kollagenhydrolysate und Gelatinederivate, insbesondere solche Sorten, die durch eine niedrige Bloomzahl von 0 (kaltwasserlösliche Gelatine oder Kollagenhydrolysate) bis 240 Bloom, vorzugsweise 0 bis 170 Bloom charakterisiert sind.

Im Falle des Ibuprofens werden bevorzugt Gelatinesorten mit IEP's von 3,5 bis 7,5 eingesetzt.

Für die Sprüh- oder Gefriertrocknung von S-Ibuprofen-Nanosolen hat sich ein Zusatz von Polyvinylpyrrolidon (PVP) zur wäßrigen Gelatinelösung, insbesondere PVP K 15 oder PVP K 25 im Gewichtsverhältnis von 1:5 bis 1:30 als vorteilhaft gezeigt, wobei ohne negative Beeinflussung der Stabilität des Nanosols ein gut rieselfähiges Pulver erhalten wird.

Die in den Beispielen angegebenen erfindungsgemäßen Verfahren und Vorgehensweisen entsprechen in ihren Ausführungsformen der Anmeldung "Ein 2-Arylpropionsäurederivat in Nanosolform enthaltendes Arzneimittel und seine Herstellung" (11 AL2704).

Beispiel 1

Wirkstoff: S-Ibuprofen, enantiomerreine Wirkstoffsäure

Gelatintyp: handelsüblich, Typ B, 40 Bloom

Nanosol-Herstellung: analog Verfahren II

Gewichtsverhältnis Gelatine/Wirkstoff 2 : 1

Der Arbeits-pH-Bereich für S-Ibuprofen liegt unterhalb seines pK_s -Wertes von 4,6.

Nach Durchführung des erfindungsgemäßen Vortests und der Meßreihe zur Bestimmung der optimalen Gelatinesorte wird ein Stabilitätsmaximum mit einer Gelatine Typ B (IEP 4,9) bei einem pH-Wert von 3,0 ermittelt.

600 g oben genannter Gelatine werden in 10 l Wasser gelöst. 300 g S-Ibuprofen werden in 0,8 l Natronlauge (10%ig) gelöst und zur Gelatinelösung gegeben. Es wird so lange gerührt, bis eine völlig klare Lösung entsteht. Danach wird durch Zugabe von Salzsäure auf pH 3,0 eingestellt, wobei sich das Nanosol bildet.

Die Nanosol-Lösung wird wie üblich aufkonzentriert und sprühtrocknet. Das getrocknete Nanosol wird zu schnell auflösenden Tablette mit jeweils 100 mg S-Ibuprofengehalt verarbeitet.

Unter in-vitro-Bedingungen (900 ml 0,1 N HCl, paddle, 100 rpm, 37°C) setzt ein Teilchenwachstum nach 12 Stunden ein.

Beispiel 2

Man stellt ein S-Ibuprofen-Nanosol wie in Beispiel 1 her, wählt jedoch eine Gelatine mit einem IEP von 3,9 aus, die bei einem pH-Wert von 2 ein Stabilitätsoptimum aufweist.

Der wie in Beispiel 1 durchgeführte in vitro-Test unter gleichen Prüfbedingungen ergibt eine um 30% erhöhte Stabilität des Nanosols.

Beispiel 3

Analog Beispiel 1, nur wird die Gelatine vor der Herstellung des Gelatinelösung mit 20 g Polyvinylpyrrolidon (PVP K 15) gemischt.

Das erhaltene Nanosol wird sprühgetrocknet und direkt zur Tablette verpreßt.

In einem Dissolutionstest nach USP (900 ml Phosphatpuffer pH7,2, 150 rpm, Drehkorbchen, 37°C) wird eine Auflöseseite der Tabletten von unter 15 Minuten ermittelt. Im Vergleich dazu werden Tabletten aus der Charge nach Beispiel 1 unter diesen Bedingungen untersucht und zeigen im Durchschnitt um 20% höhere Auflöseseiten.

Beispiel 4

S-Ibuprofen-Trinkgranulat

- Wirkstoff: S-Ibuprofen, enantiomerreine Wirkstoffsäure
 Gelatinetyp: Typ B, kaltwasserlöslich,
 Herstellung Beispiel II
 Nanosol-Herstellung: analog Verfahren III
 Gewichtsverhältnis Gelatine/Wirkstoff: 10 : 1
 Das Stabilitätsoptimum nach Vortest und Meßreihe zeigt eine Gelatine mit einem IEP von 4,9 bei einem pH-Wert von 3.
 300 g obiger Gelatinesorte werden in 5 l Wasser gelöst und mit Salzsäure auf einen pH-Wert von 3 eingestellt. 30 g S-Ibuprofen werden in 0,25 l Alkohol gelöst. Beide Lösungen werden vereinigt, das organische Lösungsmittel unter Vakuum entfernt und das Nanosol wie üblich aufkonzentriert und sprühgetrocknet. Das erhaltene Pulver wird granuliert und mit einem Gehalt von 100 mg S-Ibuprofen pro Einzelgranulat abgefüllt. Das Granulat löst sich in Wasser von 20°C innerhalb von 3 Minuten auf.

Beispiel 5

- Wirkstoff: S-Ibuprofen, enantiomerreine Wirkstoffsäure
 Gelatinetyp: Gelatine mit Peptidanteil 90%, Typ B,
 Herstellung Beispiel III
 Nanosol-Herstellung: analog Verfahren II
 Gewichtsverhältnis Gelatine/Wirkstoff 1 : 1
 Es werden Tabletten entsprechend Beispiel 1 hergestellt, wobei eine Dosierung von 200 mg S-Ibuprofen pro Tablette gewählt wird.
 Das Auflösungsprofil (siehe Fig. 1) ergibt gegenüber herkömmlichen Filmtabletten einen nahezu identischen Kurvenverlauf.
 Der Plasmakonzentrations-Zeitverlauf (siehe Fig. 2), zeigt, daß die gleiche Nanosol-Tablette einen Plasmakonzentrations-Zeitverlauf erreicht, der sowohl hinsichtlich t_{max} als auch c_{max} selbst einer mikronisierten, wäßrigen Suspension nach oraler Gabe deutlich überlegen ist.

Patentansprüche

1. Arzneimittel zur Behandlung von schmerzhaften und/oder entzündlichen sowie fieberhaften Erkrankungen, enthaltend Ibuprofen neben üblichen pharmazeutischen Trägern und Hilfsstoffen, **dadurch gekennzeichnet**, daß das Ibuprofen als Akutform in Form eines pharmazeutisch applizierbaren Nanosols vorliegt.
2. Arzneimittel nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet** daß das Nanosol
 - a) eine innere Phase aus dem Ibuprofen, das eine Teilchengröße von 10–800 nm aufweist und eine Oberflächenladung besitzt,
 - b) eine äußere Phase aus Gelatine, einem Kollagenhydrolysat oder einem Gelatinederivat, welche(s) gegensinnig geladen ist, und
 - c) einen annähernd oder vollständigen isoionischen Ladungszustand der inneren und äußeren Phase aufweist.
3. Arzneimittel nach Anspruch 1 und/oder 2, **dadurch gekennzeichnet**, daß das Ibuprofen als flüssige, wäßrige Nanodispersion vorliegt.
4. Arzneimittel nach Anspruch 1 und/oder 2, **dadurch gekennzeichnet**, daß das Ibuprofen als feste, resuspendierbare Nanodispersion vorliegt.
5. Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 4, **dadurch gekennzeichnet**, daß das Ibuprofen eine durchschnittliche Teilchengröße von 10 bis 800 nm, insbesondere unterhalb von 400 nm aufweist.
6. Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 5, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Gelatine ein Maximum der Molekulargewichtsverteilung unterhalb von D und Bloomwerte von 0–240 aufweist.
7. Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 5, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Gelatine einen Bloomwert von 0–170 aufweist.
8. Arzneimittel nach Anspruch 7, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Gelatine einen Peptidanteil von 50–90% aufweist.
9. Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 7, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Gelatine einen Anteil an rechtsdrehenden Aminosäuren unterhalb von 20% aufweist.
10. Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 9, **dadurch gekennzeichnet**, daß das Gewichtsverhältnis Gelatine zu Wirkstoff 0,5:1 bis 10:1, bevorzugt 0,5:1 bis 3:1 ist.
11. Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 10, **gekennzeichnet** durch eine äußere Phase des Nanosols, die zusätzlich Polyvinylpyrrolidon in einem Gewichtsverhältnis von Gelatine zu Polyvinylpyrrolidon wie 5:1 bis 500:1 enthält, insbesondere von 5:1 bis 30:1.



12. Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß die Arzneiform eine schnell auflösende Tablette ist.
13. Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß die Arzneiform ein schnell auflösendes Pulver oder Granulat ist.
14. Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß die Arzneiform eine Hartgelatine kapsel mit schnell auflösendem Pulver und langsam auflösender Tablette ist. 5
15. Arzneimittel zur Behandlung von schmerzhaften und/oder entzündlichen, sowie fieberhaften Erkrankungen, enthaltend Ibuprofen neben üblichen pharmazeutischen Trägern und Hilfsstoffen, dadurch gekennzeichnet, daß das Ibuprofen teilweise als Akutform, teilweise als Retardform in Form eines pharmazeutisch applizierbaren Nanosols vorliegt. 10
16. Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 15, dadurch gekennzeichnet, daß das Ibuprofen als Racemat vorliegt.
17. Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 15, dadurch gekennzeichnet, daß das Ibuprofen als racemisches Gemisch mit seinen Enantiomeren oder als Pseudoracemat vorliegt.
18. Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 15, dadurch gekennzeichnet, daß das Ibuprofen als reines S- oder R-Ibuprofen vorliegt. 15
19. Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 15, dadurch gekennzeichnet, daß das Ibuprofen als Gemisch von unterschiedlichen Anteilen an S- und R-Enantiomeren vorliegt.
20. Verwendung eines pharmazeutisch applizierbaren Nanosols von Ibuprofen, das zu mindestens 50% als R-Ibuprofen vorliegt, zur Herstellung von Arzneimitteln mit akuter analgetischer und/oder antirheumatischer, sowie antipyretischer Wirkung. 20
21. Verwendung eines pharmazeutisch applizierbaren Nanosols von Ibuprofen, das zu mehr als 50% als S-Ibuprofen vorliegt, zur Herstellung von Arzneimitteln mit akuter analgetischer und/oder antirheumatischer, sowie antipyretischer Wirkung.
22. Verwendung eines pharmazeutisch applizierbaren Nanosols von Ibuprofen, das zu mindestens 50% als S- oder R-Ibuprofen vorliegt, zur Herstellung von Arzneimitteln mit analgetischer und/oder antirheumatischer Akut- und Retardwirkung. 25

Hierzu 2 Seite(n) Zeichnungen

30

35

40

45

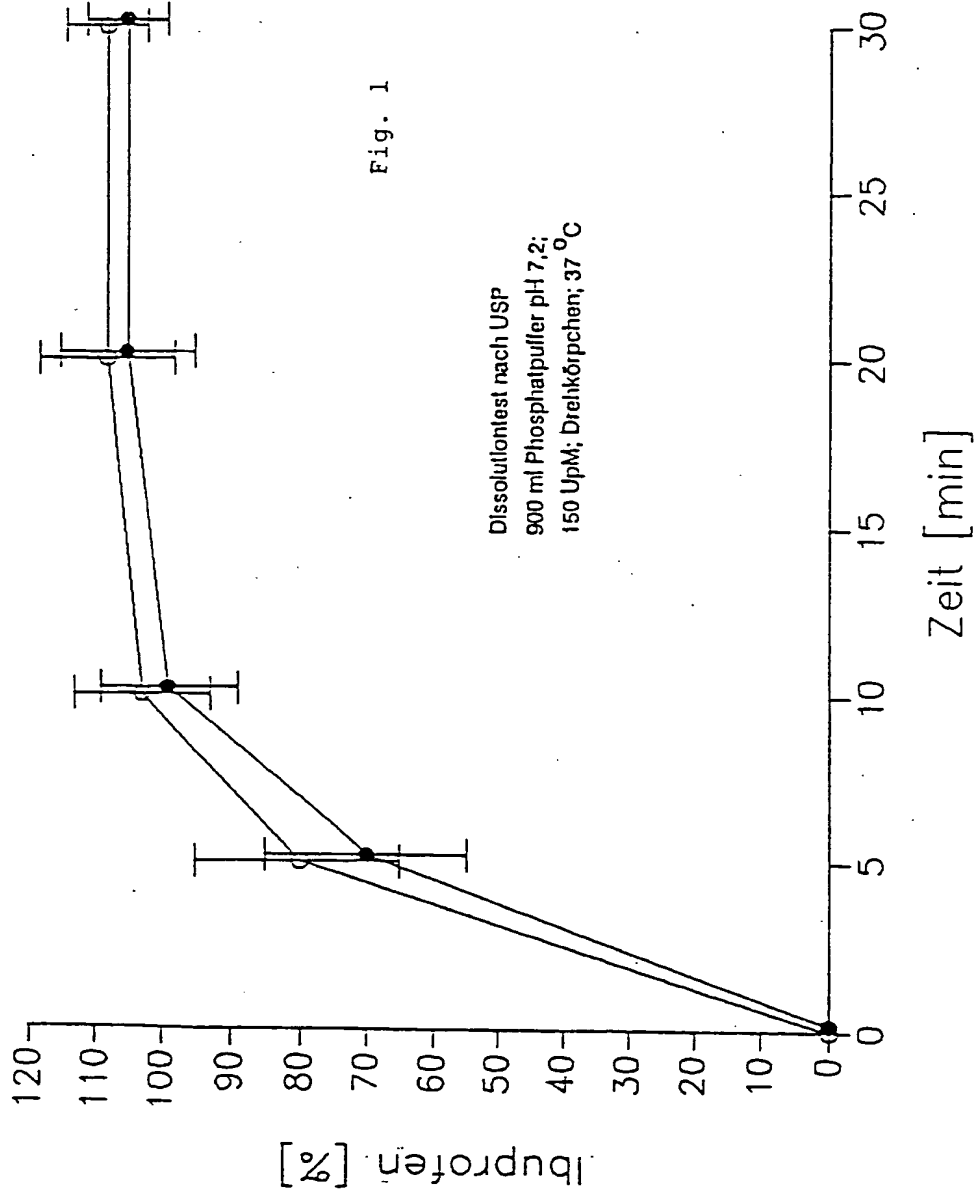
50

55

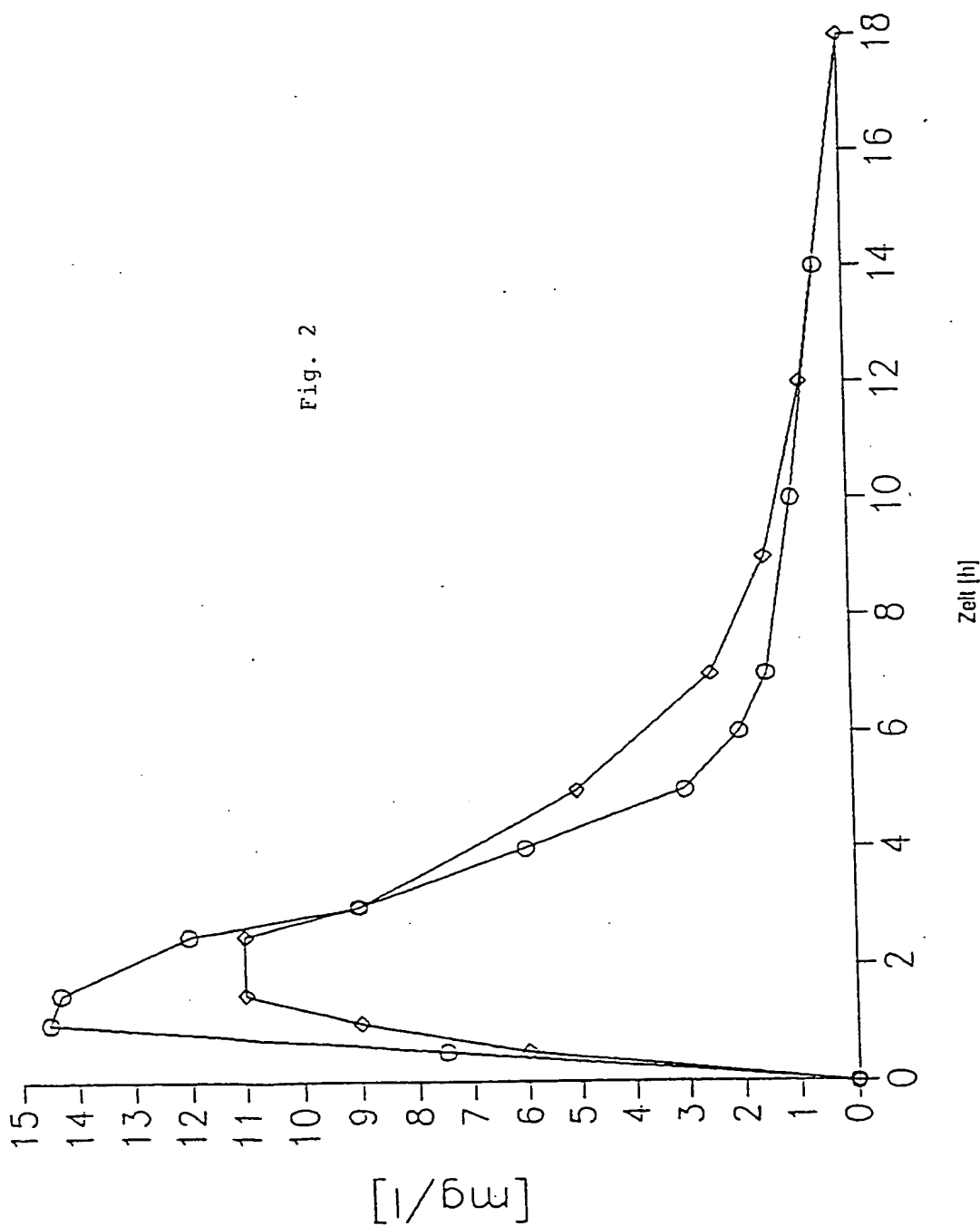
60

65

- Leerseite -



Auflösungsprofil von S-Ibuprofen aus 200 mg Akutformen (●) herkömmliche Filmtablette hergestellt aus mikronisiertem Pulver; ○ Nanosol Tablette aus Belspiel)



Plasmakonzentrations-Zeitverlauf von S-bupropion nach oraler Gabe von 200 mg als mikronisierte wässrige Suspension (◊) bzw. als Nanosol Tablette (o)